

内臓脂肪型肥満 OLETF ラットの体脂肪分布並びに耐糖能に 及ぼす大豆たん白質の効果

森 豊¹・畑 章一²・村川祐一¹・加藤秀一²・池田義雄^{*3}

¹国立療養所東宇都宮病院内科 ²東京慈恵会医科大学内科第三

³同健康医学センター

Effect of Soy Protein Isolate on Fat Distribution and Glucose Tolerance in Genetically Obese-Hyperglycemic OLETF Rats

Yutaka MORI¹, Shoichi HATA², Yuichi MURAKAWA¹, Shuichi KATOH² and Yoshio IKEDA³

¹Department of Internal Medicine, Higashi-Utsunomiya Hospital, Tochigi 329-11

²Third Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine, Tokyo 105

³Center for General Health Care, The Jikei University School of Medicine, Tokyo 105

ABSTRACT

Effects of dietary soy protein isolate (SPI) on fat distribution and glucose tolerance were examined in genetically obese-hyperglycemic OLETF rats which were characterized by mesenteric fat accumulation. Twenty male OLETF rats aged 4 weeks were randomly divided into two groups which were given SPI-diet (n=10) or casein-diet (n=10) and observed until 32 weeks of age. There were no significant differences in food intakes and body weights between two groups. The oral glucose tolerance test at 12 weeks of age showed that the plasma glucose level at 120 minutes after glucose load in SPI-diet group decreased significantly compared with that in casein-diet group, while there was no significant difference in insulin response. As for fat distribution, the tissue weights of epididymal and abdominal subcutaneous fats in SPI-diet group decreased significantly compared with those in casein-diet group. The interscapular brown adipose tissue (BAT) weight in SPI-diet group increased significantly compared with that in casein-diet group. Thus, SPI was more effective in suppression of body fat accumulation, probably due to the enhancement of BAT thermogenesis. *Rep. Soy Protein Res. Com., Jpn.* 17, 108-113, 1996.

Key words: soy protein isolate, OLETF rats, fat distribution, glucose tolerance, visceral fat accumulation

熱産生臓器である褐色脂肪組織(brown adipose tissue, BAT)¹⁾の機能低下が、肥満の一成因になりうるということが各種の実験肥満モデルにおいて証明されてお

*〒105 東京都港区西新橋3丁目25-8

り^{2,3)}、この低下した BAT 機能の活性化が肥満の軽減に有効である可能性が報告されている⁴⁾。一方、大豆ペプチドが交感神経系の活性化を介して BAT での熱産生を亢進させエネルギー効率の低下を引き起こすことが報告されている^{5,6)}。そこで今回、糖尿病を有することが報告されているヒト内臓脂肪型肥満のモデル動物である OLETF ラット⁷⁻⁹⁾に対する大豆たん白質の効果を検討した。

実験方法

大塚製薬 (株) より提供された生後 4 週齢雄性 OLETF ラット 20 匹を大豆たん白質 (SPI) 群 (n=10) と対照としてカゼインたん白質群 (n=10) に分け、生後 32 週齢まで経過観察を行った。両飼料の粗たん白質含量は 27.9% とし、他の栄養素含量、単位重量あたり

Table 1. Nutrient composition of experimental diets

	SPI-diet	Casein-diet
Moisture (%)	7.0	7.0
Crude protein (%)	27.9	27.9
Crude fat (%)	7.4	7.4
Crude fiber (%)	3.3	3.3
Ash (%)	8.0	7.3
Nitrogen free extract (%)	46.4	47.1
Energy (kcal/100 g)	3.62	3.72

のエネルギーは同レベルに設定した (Table 1)。体重、飼料摂取量を経時的に測定し、32 週齢において 2 g/kg 経口ブドウ糖負荷試験を行うとともに、絶食時血漿脂質 (総コレステロール、中性脂肪、遊離脂肪酸) を測定した。また、同齢にて腸間膜脂肪、腹部皮下脂肪、後腹膜 (腎周囲) 脂肪、副睾丸周囲脂肪、肩甲間褐色脂肪の各組織重量を測定し、さらに病理組織像の検索を行った。腹部皮下脂肪の切除範囲は、Krotkiewski and Bjorntorp の方法¹⁰⁾に従った。

統計学的処理として、数値は全て、Mean±SD で表し、有意差検定は unpaired *t*-test を用いた。

結 果

飼料摂取量は、観察期間中全期間を通じて両群間に有意差は認めなかったが、SPI 群の飼料摂取量はカゼイン群と比較して増加傾向であった (Fig. 1)。また、体重も全期間を通じて両群間に有意差を認めなかったが、生後 26 週齢以後は、SPI 群の体重はカゼイン群と比較して低下傾向であった (Fig. 2)。生後 32 週齢における 2 g/kg 経口ブドウ糖負荷試験 (Fig. 3) では、SPI 群の糖負荷後 120 分の血糖値はカゼイン群と比較して有意に低下 ($P < 0.05$) していたが、インスリン反応に関しては両群とも遅延過剰型のインスリン分泌パターンを示しており両群間に有意差を認めなかった。血漿脂質に関しては、総コレステロールは SPI 群で

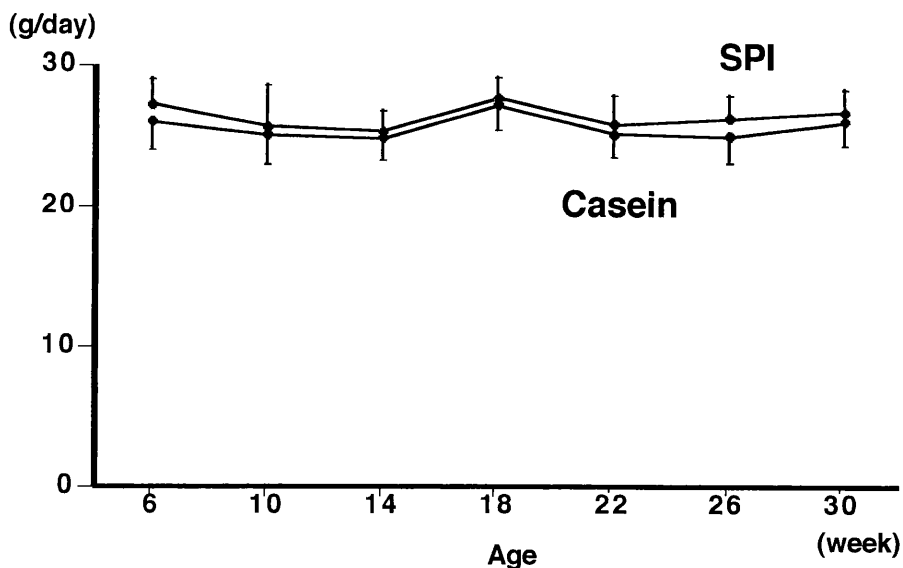


Fig. 1. Changes of food intakes in SPI-diet and casein-diet groups.

ガゼイン群と比較して低下傾向にあったが、有意差を認めなかった。また、中性脂肪、遊離脂肪酸についても両群間で有意差を認めなかった。また、体脂肪分布に関しては、腸間膜脂肪、後腹膜脂肪の組織重量は両群間に有意差を認めなかったが、SPI 群の腹部皮下脂肪、副睾丸周囲脂肪の組織重量はカゼイン群と比較し

て有意に ($P < 0.01$, $P < 0.05$) 低下していた (Fig. 4)。さらに SPI 群の BAT 重量は、カゼイン群と比較して有意に ($P < 0.01$) 増加していた (Fig. 5)。膵病理組織像に関しては、SPI 群、カゼイン群いずれも肥大したラ氏島の顕著な線維化が観察されたが、ラ氏島の肥大や線維化の程度に関して両群間に差は認められな

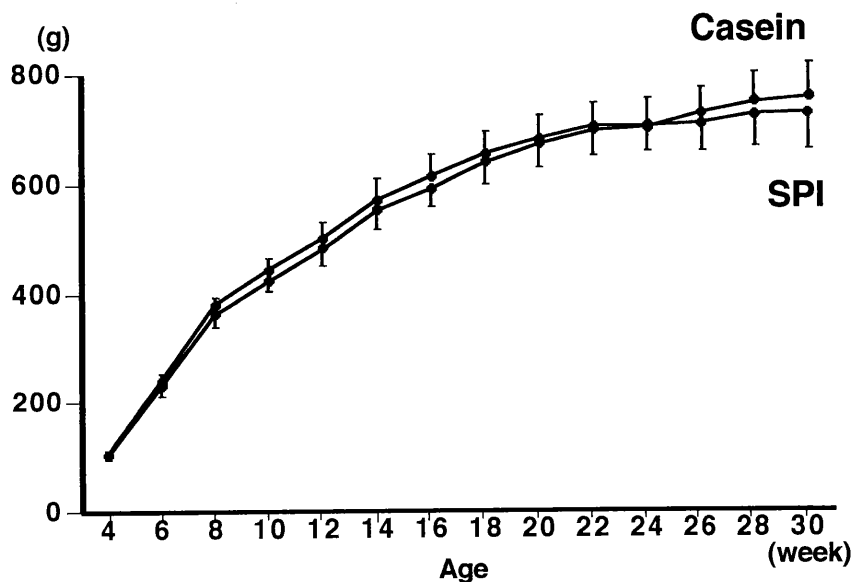


Fig. 2. Changes of body weights in SPI-diet and casein-diet groups.

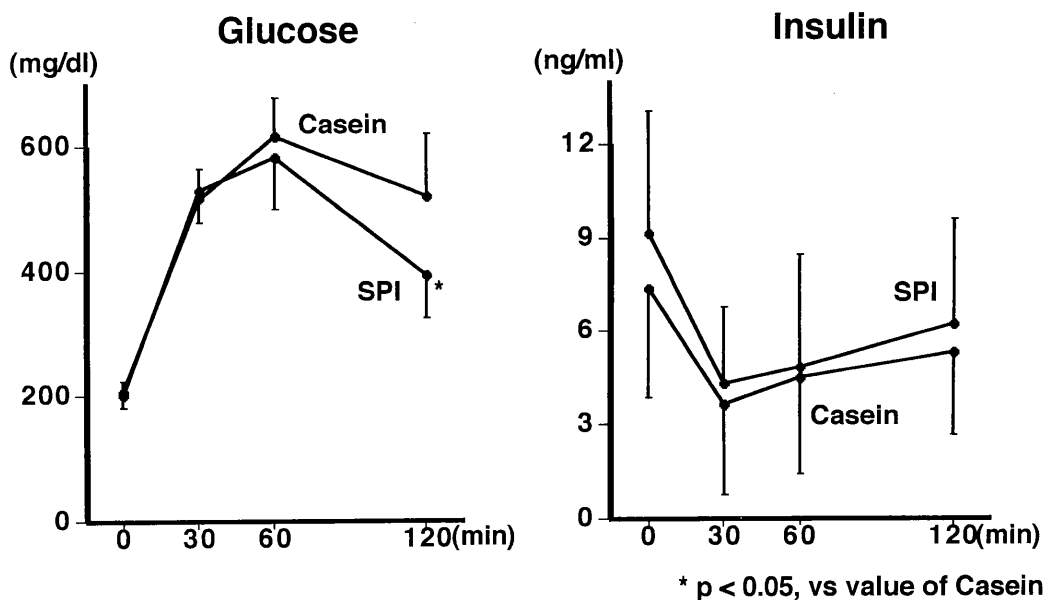


Fig. 3. Plasma glucose levels (left) and insulin response (right) during 2 g/kg oral glucose tolerance test at 32 weeks of age.

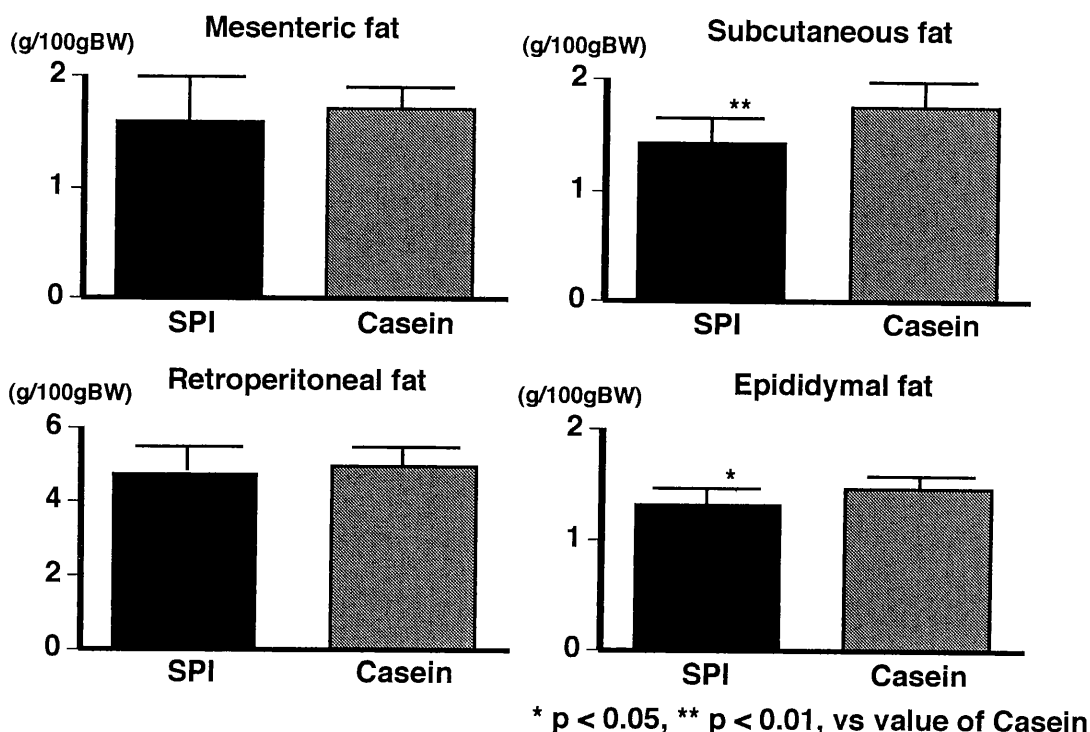


Fig. 4. The weights of mesenteric, abdominal subcutaneous, retroperitoneal and epididymal fats in SPI-diet and casein-diet groups.

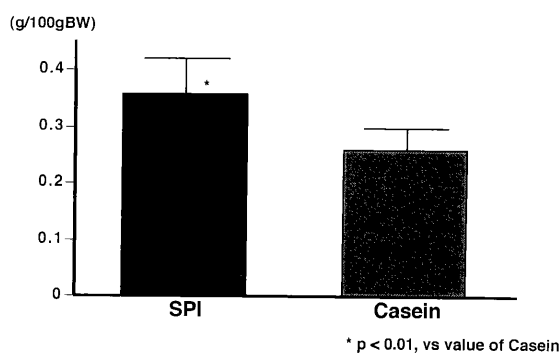


Fig. 5. The interscapular brown adipose tissue weights in SPI-diet and casein-diet groups.

かった。

考 察

BAT はエネルギー貯蔵を目的とする白色脂肪組織と異なり、寒冷時と過食後に熱産生を行い、エネルギーを消費する重要な部位として知られている。また、

BAT の熱産生は交感神経系の刺激を介して行われており、肥満動物では、しばしば BAT の熱産生能に障害があり、これが肥満の一成因になると考えられている。このため、逆にこの BAT 機能の活性化が肥満の軽減に有効である可能性も報告されている。今回の検討では大豆たん白質は、内臓脂肪型肥満モデルである OLETF ラットにおける肥満の進展をある程度軽減させる効果を持つことが明らかとなった。また、今回は BAT 熱産生能の指標は直接測定していないものの、SPI 群の BAT 重量がカゼイン群と比較して有意に増加していたことから、SPI の抗肥満効果の機序として、BAT での熱産生の亢進が寄与している可能性が示された。褐色脂肪細胞の活性化物質として、我々はトウガラシの刺激性成分であるカプサイシンの本ラットにおける体脂肪蓄積抑制効果を報告した¹¹⁾。さらに、最近、選択的に褐色脂肪細胞を活性化させ、白色脂肪を分解させる β_3 受容体作動薬の種々の肥満動物モデルにおける有効性が報告されており¹²⁾、今回の大豆たん白質の効果を含め、肥満治療において摂取カロリーの制限に加え BAT の活性化物質がその有効な手段となりうることを期待できる。今回の体脂肪分布の成績で

は、SPI による体脂肪蓄積の抑制効果には体脂肪組織の部位によりその程度に差異が認められ、特に副睪丸周囲脂肪と皮下脂肪において有意に脂肪蓄積が抑制されていた。一般に、腸間膜脂肪の脂肪分解能は皮下脂肪と比較して有意に高いと考えられている¹³⁾が、今回の成績からは、BAT の活性化が腸間膜脂肪重量の減少に直接結びつかなかった。BAT の活性化が特にどの脂肪組織において脂肪分解を促すかについては、今後さらに検討が必要であると思われる。

また、大豆に含まれるイソフラボンは女性ホルモン作用を有することが報告されている¹⁴⁾。一方、臨床的に閉経により上軀幹の脂肪が増加することが知られており、閉経後のエストロゲン補充療法は下軀幹の脂肪を蓄積 (waist-hip ratio の低下) させることが報告されている¹⁵⁾。今回の実験でも大豆中のイソフラボンがその女性ホルモン様作用を介して本ラットの体脂肪分布に何らかの影響を及ぼした可能性も考えられた。

要 約

内臓脂肪型肥満モデルである OLETF ラットに対する大豆たん白質の効果を検討した。生後4週齢雄性 OLETF ラット20匹を大豆たん白質(S)群(n=10)と、対照としてカゼイン食(C)群(n=10)に分け、32週齢まで経過観察を行った。両飼料のたん白質含量は27.9%とし、その他栄養素、単位重量当たりのエネルギーは同レベルに設定した。飼料摂取量は両群間に有意差を認めなかったが、S群はC群と比較して体重増加は抑制されている傾向であった。生後32週における2 g/kg 経口ブドウ糖負荷試験では、インスリン反応は両群間に有意差を認めなかったが、S群の糖負荷後120分の血糖値はC群と比較して有意に($P<0.05$)低下していた。さらに、体脂肪分布の検討では、腸間膜脂肪、後腹膜脂肪の組織重量は両群間に有意差を認めなかったが、副睪丸周囲脂肪、腹部皮下脂肪の組織重量は、有意に($P<0.05$, $P<0.01$) S群で低下していた。また、S群の肩甲間褐色脂肪組織重量はC群と比較して増加していた。今回の検討では、大豆たん白質(大豆ペプチド)は、内臓脂肪型肥満モデルである OLETF ラットにおけるエネルギー効率を低下させ、肥満の進展をある程度軽減させる効果を持つことが明らかとなったが、これには褐色脂肪組織での熱産生の亢進が寄与している可能性が示された。

文 献

- 1) Rothwell NJ and Stock MJ (1979) : A role for brown adipose tissue in diet-induced thermogenesis. *Nature*, **281**, 31-35.
- 2) Yoshida T, Nishioka H, Nakamura Y and Kondo M (1984) : Reduced norepinephrine turnover in mice with monosodium glutamate-induced obesity. *Metabolism*, **33**, 1060-1063.
- 3) Yoshida T, Nishioka H, Yoshioka K and Kondo M (1987) : Reduced norepinephrine turnover in interscapular brown adipose tissue of obese rats after ovariectomy. *Metabolism*, **36**, 1-6.
- 4) Arch JR, Ainsworth AT, Cawthorne MA, Piercy V, Sennitt MV, Thody VE, Wilson C and Wilson S (1984) : Atypical β -adrenoceptor on brown adipocytes as target for anti-obesity drugs. *Nature*, **309**, 163-165.
- 5) 斎藤昌之(1989) : 大豆たん白質ペプチドの経管栄養への応用：熱産生に及ぼす影響。大豆たん白質栄養研究会会誌, **10**, 81-83.
- 6) 斎藤昌之(1990) : 交感神経活動に及ぼす大豆たん白質ペプチドの影響。大豆たん白質栄養研究会会誌, **11**, 95-97.
- 7) Kawano K, Hirashima T, Mori S, Saitoh Y, Kurosumi M and Natori T (1992) : Spontaneous long-term hyperglycemic rat with diabetic complications Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) strain. *Diabetes*, **41**, 1422-1428.
- 8) Mori Y, Yokoyama J, Nemoto M, Katoh S, Nishimura M and Ikeda Y (1992) : Characterization of a new genetically obese-hyperglycemic OLETF rat. *Jikeikai Med J*, **39**, 349-359.

- 9) 森 豊, 横山淳一, 畑 章一, 加藤秀一, 村川祐一, 磯貝行秀(1994): 肥満を伴った自然発症糖尿病 OLETF ラットに関する研究-第3報: Zucker fa/fa ラットとの比較検討-. 第14回日本肥満学会記録, 275-279.
- 10) Krotkiewski M and Bjorntorp P(1979): The effect of progesterone and of insulin administration of regional adipose tissue cellularity in the rat. *Acta Physiol Scand*, **96**, 122-127.
- 11) 村川祐一, 森 豊, 横山淳一, 畑 章一, 加藤秀一, 田嶋尚子, 磯貝行秀, 池田義雄(1995): OLETF ラットの体脂肪分布, 耐糖能に対するカブサイシンの効果. *Diabetes Frontier*, **6**, 482-483.
- 12) 吉田俊秀, 吉岡敬治, 釜鳴孝吉, 平岡範也, 近藤元治(1989): 新 β 受容体刺激剤 BRL 26830A の抗肥満作用. 医学のあゆみ, **151**, 561-562.
- 13) 毛野義明(1995): 内臓脂肪の生化学的特徴. 内臓脂肪型肥満, マルチプルリスクファクター症候群として. 松沢佑次編, 医薬ジャーナル社, 大阪, pp. 45-54.
- 14) 戸田登志也, 奥平武則, 家森幸夫(1996): 大豆イソフラボンの機能とその応用. 食品と開発, **31**, 44-47.
- 15) Burrett CE and Kritz SD (1996): Long-term postmenopausal hormone use, obesity and fat distribution in older woman. *JAMA*, **271**, 46-49.